

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication : 2 770 131

(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : 97 13426

(51) Int Cl⁶ : A 61 K 31/365 // (A 61 K 31/365, 31:165) (A 61 K 31/365, 31:22) (A 61 K 31/365, 31:485)

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 27.10.97.

(30) Priorité :

(43) Date de mise à la disposition du public de la demande : 30.04.99 Bulletin 99/17.

(56) Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : Se reporter à la fin du présent fascicule

(60) Références à d'autres documents nationaux apparentés :

(71) Demandeur(s) : LABORATOIRES UPSA SOCIETE PAR ACTIONS SIMPLIFIEE — FR.

(72) Inventeur(s) : CAMBORDE FRANCOISE, CLOAREC ALIX, NICOLAI ERIC et TEULON JEAN MARIE CHARLES.

(73) Titulaire(s) :

(74) Mandataire(s) : CABINET BEAU DE LOMENIE.

(54) NOUVELLE ASSOCIATION PHARMACEUTIQUE A ACTIVITE ANALGESIQUE.

(57) La présente invention a pour objet une composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend à titre de principe actif, une association d'un inhibiteur de la cyclooxygénase-2 et d'un composé choisi parmi l'acétaminophène et les opiacés.

Application: traitement de la douleur.

FR 2 770 131 - A1



La présente invention a pour objet une nouvelle association pharmaceutique trouvant notamment application dans le traitement de la douleur et des 5 phénomènes inflammatoires.

Plus précisément, l'invention concerne une composition pharmaceutique comprenant, à titre de principe actif, une association d'un inhibiteur de cyclooxygénase-2 et d'un composé choisi parmi l'acétaminophène et les opiacés.

Les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 (COX-2) constituent une 10 nouvelle classe d'agents antalgiques et anti-inflammatoires non stéroïdiens.

De tels composés ont par exemple été décrits dans les documents WO 94/15932, WO 96/03388 par la société GD Searle, WO 95/00501 par la société Merck & Frosst Canada Inc., WO 95/18799, WO 96/08482 par la société Merck & Co. ou encore FR 2747123, FR 2747124 par la société demanderesse.

15 Parmi les composés particulièrement préférés qui ont été décrits dans l'état de la technique, on peut citer notamment :

- le 5-bromo-2-[4-fluorophényl]-3[4-méthanesulfonylphényl]-thiophène connu sous le nom de code DuP 697 ;
- le 4-[5-(4-méthylphényl)-3-(trifluorométhyl)pyrazol-1-yl]-benzènesulfonamide connu sous la dénomination Celecoxib ;
- la (Z)-3-[1-(4-chlorophényl)-1-(4-méthanesulfonylphényl)méthylène]-dihydrofuran-2-one connu sous le nom de code UP 454-21.

D'une façon générale, ces composés présentent également des propriétés anti-inflammatoires et analgésiques, ces dernières mises en évidence dans 25 différents modèles expérimentaux de douleurs inflammatoires.

Cependant, on sait que les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2 sont inactifs ou très peu actifs dans les tests de douleurs aiguës non inflammatoires. Ainsi, Gans et al. J. Pharm. Exp. Ther. 1990 ; (254) : 180-187 ont montré que le produit DuP 697 précité est inactif dans le test à la phénylbenzoquinone chez la 30 souris.

L'acétaminophène ou paracétamol ou N-(4-hydroxyphényl) acétamide ; 4'-hydroxyacétanilide est un médicament bien toléré, doté d'une activité analgésique et antipyrrétique couramment utilisé dans le traitement symptomatique des

affections douloureuses et fébriles à des doses quotidiennes de l'ordre de 500 à 3.000 mg.

Les composés opiacés ou morphiniques sont de puissants analgésiques d'action centrale, indiqués dans le traitement des douleurs moyennes à sévères et 5 pouvant induire dans certaines circonstances accoutumance et dépendance.

Il a été découvert, et ceci constitue le fondement de la présente invention, que l'association d'un inhibiteur de la cyclooxygénase-2 et d'un composé choisi parmi le paracétamol et les opiacés présente un effet analgésique significatif, à des doses où chacun des produits constitutifs de cette association est inactif ou très peu 10 actif.

L'effet bénéfique de l'association conforme à la présente invention a été démontré aussi bien pour les modèles de douleur inflammatoire que pour les modèles de douleur aiguë, et en particulier dans le test à la phénylbenzoquinone (PBQ) et le test de la plaque chauffante chez la souris.

15 Les résultats obtenus ont montré que cette association présente une activité analgésique supérieure à celle de chacun de ces produits constitutifs utilisés seuls à la même dose.

20 L'effet de potentialisation ainsi démontré rend possible l'utilisation de faibles doses de chacun des produits constitutifs de l'association, en limitant ainsi leurs possibles effets secondaires.

De plus cette association permet le traitement de douleurs d'origines très variées chez un plus grand nombre de patients.

Avantageusement, l'association pharmaceutique conforme à la présente invention se présentera sous une forme appropriée pour une administration :

25 - par voie orale, comme par exemple, sous forme de comprimés simples ou dragéifiés, de gélules ou de granulés ;
- par voie rectale, comme par exemple, sous forme de suppositoires ;
- par voie parentérale, comme par exemple, sous forme de préparations injectables ;
30 - par voie oculaire, comme par exemple, sous la forme de collyres ou de solutions ophtalmiques ;
- par voie transdermique ;
- par voie nasale, comme par exemple sous forme d'aérosols et sprays ;
- par voie auriculaire, comme par exemple sous forme de gouttes.

Une telle composition peut être préparée, selon des méthodes connues en soi, en incorporant le principe actif, constitué par l'association précitée, à des excipients habituellement utilisés tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, la polyvidone, les dérivés de la cellulose, le beurre de cacao, les glycérides semi-synthétiques, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les glycols, les agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les gels de silicone, certains polymères ou copolymères, les conservateurs, arômes et colorants.

D'une façon générale, tout composé présentant une activité inhibitrice de la cyclooxygénase-2 peut être utilisé dans le cadre de la présente invention, de préférence, on utilisera des dérivés de diaryl méthylidène tétrahydrofurane tels que ceux décrits dans les demandes FR 2747123 et FR 2747124 de la société demanderesse incorporées ici par référence.

Un composé particulièrement préféré est la (Z)-3-[1-(4-chlorophényl)-1-(4-méthanesulfonylphényl)méthylène]-dihydrofuran-2-one connu sous le nom de code UP 454-21.

Les opiacés susceptibles d'être utilisés dans le cadre de la présente invention peuvent être de nature variée : opiacés puissants dont le chef de file est la morphine, susceptibles de traiter les douleurs sévères comme la morphine elle-même ou l'oxycodone, opiacés faibles susceptibles de traiter des douleurs d'intensité moyenne comme la codéine ou le dextropropoxyphène.

On préférera plus particulièrement des dérivés présentant un effet analgésique central puissant et en particulier l'oxycodone, mais également des agonistes morphiniques faibles comme en particulier la codéine et le dextropropoxyphène.

Avantageusement, les compositions pharmaceutiques selon l'invention se présenteront sous forme de dose unitaire.

Dans l'association pharmaceutique conforme à la présente invention, le rapport pondéral du composé inhibiteur de la cyclooxygénase-2 au composé choisi parmi l'acétaminophène et les opiacés sera celui présentant la meilleure synergie entre les deux composés associés, il sera compris pour la majorité des exemples entre 0,01 et 10 et sera de préférence de 0,1 à 3,5.

La dose journalière utilisable des différents composés constituant l'association pharmaceutique conforme à l'invention dépendra bien entendu, de l'état du patient à traiter.

Une dose journalière appropriée d'inhibiteur de cyclooxygénase-2 sera 5 généralement comprise entre environ 50 mg et environ 800 mg.

Les compositions pharmaceutiques conformes à la présente invention conviennent au traitement des phénomènes inflammatoires ainsi qu'au traitement de la douleur.

On peut citer par exemple leur utilisation dans le traitement de l'arthrite, 10 notamment l'arthrite rhumatoïde, la spondylarthrite, l'arthrite de la goutte, l'osthéoarthrite, l'arthrite juvénile, les maladies auto immunes, le lupus érythémateux.

Ces compositions peuvent également être utilisées dans le cadre du traitement de l'asthme bronchique, des dysménorrhées, des tendinites, des bursites, 15 des inflammations dermatologiques telles que le psoriasis, l'eczéma, les brûlures, les dermatites.

Ces compositions peuvent également être utilisées dans le cadre du traitement des inflammations gastro-intestinales, de la maladie de Crohn, des gastrites, des colites ulcérvatrices, la prévention du cancer, notamment 20 l'adénocarcinome du colon, la prévention des maladies neurodégénératives, particulièrement la maladie d'Alzheimer, la prévention du stroke, l'épilepsie et la prévention du travail utérin prématuré.

Ces compositions peuvent enfin être utilisées dans le cadre du traitement des symptômes douloureux et en particulier des algies musculaires, articulaires ou 25 nerveuses, des douleurs dentaires, des zonas, des migraines, des affections rhumatismales, des douleurs d'origine cancéreuses, ainsi qu'à titre de traitement complémentaire dans les états infectieux et fébriles.

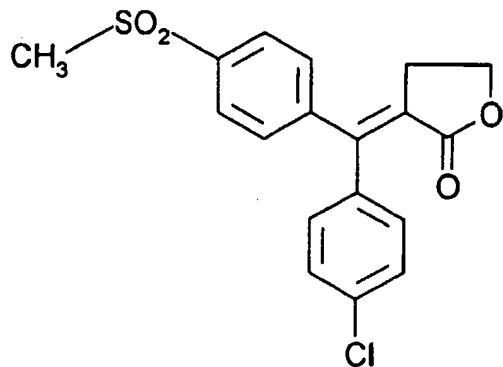
L'invention couvre encore un procédé de traitement thérapeutique des mammifères, caractérisée en ce qu'il consiste à administrer à ce mammifère une 30 quantité thérapeutiquement efficace d'une association d'un inhibiteur de cyclooxygénase-2 et d'un composé choisi parmi l'accétaminophène et les opiacés telle que définie précédemment.

Ce procédé permet notamment de traiter les phénomènes inflammatoires et la douleur.

Mise en évidence des propriétés analgésiques de l'association pharmaceutique conforme à l'invention

5 Pour mettre en évidence les propriétés analgésiques spécifiques de l'association pharmaceutique conforme à la présente invention, on a réalisé plusieurs essais pharmacologiques dont les protocoles expérimentaux et les résultats obtenus seront donnés ci-après.

10 Dans ces essais, le composé utilisé comme exemple d'inhibiteur sélectif de la cyclooxygénase-2 est le composé connu sous le nom de code UP 454-21 répondant à la formule générale suivante :



15 Les résultats obtenus pour les quatre premiers essais ont été exprimés en pourcentage d'inhibition de la réaction douloureuse par rapport à un groupe témoin.

Essai n° 1 : test à la phénylbenzoquinone chez la souris

20 Ce test a été réalisé selon la méthode décrite par Siegmung, E, R.Cadmus., G. Lu. A method for evaluating both non-narcotic and narcotic analgesics. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1957 ; (95) : 729-731.

Une heure après l'administration par voie orale du composé ou de l'association étudiée, une solution de phénylbenzoquinone (PBQ) à 0,02 % est administrée par voie intra-péritonéale chez la souris.

25 Le nombre de réactions douloureuses (torsions et étirements abdominaux) est alors compté entre la cinquième et la dixième minute suivant l'injection de phénylbenzoquinone.

Les résultats obtenus ont été représentés aux figures 1 et 2 qui montrent l'effet de potentialisation exercé par la codéine (FIG. 1) et par le paracétamol (FIG. 2) sur le composé inhibiteur de la cyclooxygénase-2 (UP 454-21).

5

Essai n° 2 : test de la plaque chauffante

Le test est réalisé en suivant le protocole expérimental décrit par Eddy, N.B., C.F. Toucheberry, J.E. Lieberman. Synthetic analgesics. 1 – Methadone isomers and derivatives. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1950 ; (98) : 121-137.

10 La souris déposée sur une plaque chauffée à $52^{\circ}\text{C} \pm 0,05$ manifeste sa douleur par le léchage des pattes antérieures, ou plus rarement par un saut.

Le temps de réaction est alors noté, le temps maximum étant de 30 secondes.

Les composés ou associations étudiés sont administrés par voie orale, une heure avant le test.

15 Les résultats obtenus sont représentés aux figures 3 à 5 qui montrent clairement l'effet de potentialisation exercé par le paracétamol (FIG. 3), le dextropropoxyphène (FIG. 4) et l'oxycodone (FIG. 5) sur l'inhibiteur de la cyclooxygénase-2 (UP 454-21).

20 Essai n° 3 : test plantaire

Le test est réalisé chez le rat en suivant le protocole expérimental décrit par Hargreaves, R. F. Brown, C. Flores, J. Joris. A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia. Pain. 1988 ; (32) : 77-88.

25 Une inflammation est induite par administration plantaire d'une suspension de *Mycobacterium butyricum* à 0,05 %. Six heures après cette injection, un stimulus thermique (rayon infrarouge) est appliqué sur la face plantaire de la patte postérieure du rat.

La réaction nociceptive de l'animal se manifeste par le retrait ou le léchage 30 de la patte.

Le temps de l'apparition de la réaction douloureuse est alors noté.

Les composés et l'association étudiés sont administrés par voie orale une heure avant le test plantaire.

Les résultats obtenus ont été représentés sur la figure 6 qui montre l'effet de potentialisation exercé par le paracétamol sur le composé inhibiteur de la cyclooxygénase-2 (UP 454-21).

5 **Essai n° 4 : test de l'arthrite au kaolin chez le rat**

Une inflammation est induite par l'administration d'une suspension aqueuse de kaolin à 10 % dans l'articulation tibio-fémorale du rat.

Les composés et associations étudiés sont administrés par voie orale 30 minutes après l'injection de kaolin.

10 Le comportement douloureux spontané (gêne à la démarche) est alors coté 5 et 6 heures après l'injection de kaolin.

Les résultats obtenus ont été représentés à la figure 7 qui montre l'effet de potentialisation exercé par l'oxycodone sur le composé inhibiteur de la cyclooxygénase-2 (UP 454-21).

15

Essai n° 5 : test de pression de la patte dans le modèle d'hyperalgésie à la carragénine

L'inflammation est induite chez le rat par administration plantaire d'une suspension de carragénine à 2 %.

20 3 heures après cette injection, une pression croissante est exercée sur la patte de l'animal.

Le seuil douloureux, exprimé en grammes, est alors noté.

Les composés et associations étudiés sont administrés par voie orale une heure avant le test de pression de la patte.

25 Les résultats obtenus ont été représentés aux figures 8 à 11 qui montrent respectivement l'effet de potentialisation exercé par le paracétamol (FIG. 8), l'oxycodone (FIG. 9), le dextropropoxyphène (FIG. 10) et la codéine (FIG. 11) sur le composé inhibiteur de cyclooxygénase-2 (UP 454-21).

30 On donnera maintenant plusieurs exemples de compositions pharmaceutiques selon l'invention :

EXEMPLE 1 : ASSOCIATIONS UP 454-21/ACÉTAMINOPHÈNE**Exemple 1A : Gélule (taille n° 0)**

5	UP 454-21.....	50 mg
	Acétaminophène.....	300 mg
	Cellulose microcristalline.....	80 mg
	Hydroxypropylméthylcellulose.....	10 mg
	Stéarate de magnésium.....	20 mg pour une gélule

Exemple 1B : Comprimé

10	UP 454-21.....	50 mg
	Acétaminophène.....	300 mg
	Cellulose microcristalline.....	40 mg
	Lactose.....	40 mg
15	Hydroxypropylméthylcellulose.....	10 mg
	Stéarate de magnésium.....	20 mg
	Hydroxypropylcellulose.....	50 mg pour un comprimé

Exemple 1C : Suppositoire

20	UP 454-21.....	100 mg
	Acétaminophène.....	600 mg
	Glycéride semi-synthétique (suppocire).....	1.140 mg pour un suppositoire

Exemple 1D : Solution ophtalmique

25	UP 454-21.....	0,1 %
	Acétaminophène.....	1 %
	Huile de ricin (Cremophor EL).....	5 %
	Polysorbate 80.....	5 %
	Eau ppi.....	q.s.p. 100 %

Exemple 1E : Préparation injectable

5	UP 454-21.....	0,1 %
	Acétaminophène.....	1 %
	PEG 400.....	30 %
	Alcool éthylique.....	20 %
	Eau ppi.....	q.s.p. 100 %

EXAMPLE 2 : ASSOCIATIONS UP 454-21/DEXTROPOPOXYPHÈNE

10

Exemple 2A : Gélule (taille n° 1)

15

15	UP 454-21.....	50 mg
	Dextropropoxyphène.....	20 mg
	Cellulose microcristalline.....	100 mg
	Hydroxypropylméthylcellulose.....	10 mg
	Stéarate de magnésium.....	5 mg pour une gélule

20

Exemple 2B : Comprimé

25

25	UP 454-21.....	50 mg
	Dextropropoxyphène.....	20 mg
	Cellulose microcristalline.....	100 mg
	Lactose.....	100 mg
	Hydroxypropylméthylcellulose.....	10 mg
	Stéarate de magnésium.....	5 mg
	Hydroxypropylcellulose.....	50 mg pour un comprimé

30

Exemple 2C : Suppositoire

30	UP 454-21.....	100 mg
	Dextropropoxyphène.....	40 mg
	Glycéride semi-synthétique (suppocire).....	1.880 mg pour un suppositoire

Exemple 2D : Solution ophtalmique

5	UP 454-21.....0,1 %
	Dextropropoxyphène..... 0,1 %
	Huile de ricin (Cremophor EL)..... 5 %
	Polysorbate 80..... 1 %
	Eau ppi.....q.s.p. 100 %

Exemple 2E : Préparation injectable

10	UP 454-21.....0,1 %
	Dextropropoxyphène..... 0,1 %
	PEG 400..... 30 %
	Alcool éthylique..... 10 %
	Eau ppi.....q.s.p. 100 %

15

EXEMPLE 3 : ASSOCIATIONS UP 454-21/CODEINE**Exemple 3A : Gélule (taille n° 1)**

20	UP 454-21.....50 mg
	Codéine.....20 mg
	Cellulose microcristalline..... 100 mg
	Hydroxypropylméthylcellulose.....10 mg
	Stéarate de magnésium.....5 mg pour une gélule

25

Exemple 3B : Comprimé

30	UP 454-21.....50 mg
	Codéine.....20 mg
	Cellulose microcristalline..... 100 mg
	Lactose..... 100 mg
	Hydroxypropylméthylcellulose.....10 mg
	Stéarate de magnésium.....5 mg
	Hydroxypropylcellulose.....50 mg pour un comprimé

Exemple 3C : Suppositoire

UP 454-21.....100 mg
 Codéine.....40 mg
 Glycéride semi-synthétique (suppocire) ..1.880 mg pour un suppositoire

5

Exemple 3D : Solution ophtalmique

10

UP 454-21.....0,1 %
 Codéine.....0,1 %
 Huile de ricin (Cremophor EL)..... 5 %
 Polysorbate 80.....1 %
 Eau ppi.....q.s.p. 100 %

Exemple 3E : Préparation injectable

15

UP 454-21.....0,1 %
 Codéine.....0,1 %
 PEG 400.....30 %
 Alcool éthylique.....10 %
 Eau ppi.....q.s.p. 100 %

20

EXAMPLE 4 : ASSOCIATIONS UP 454-21/OXYCODONE**Exemple 4A : Gélule (taille n° 1)**

25

UP 454-21.....50 mg
 Oxycodone.....15 mg
 Cellulose microcristalline.....100 mg
 Hydroxypropylméthylcellulose.....10 mg
 Stéarate de magnésium.....5 mg pour une gélule

30

Exemple 4B : Comprimé

5

UP 454-21.....	50 mg	
Oxycodone.....	15 mg	
Cellulose microcristalline.....	100 mg	
Lactose.....	100 mg	
Hydroxypropylméthylcellulose.....	10 mg	
Stéarate de magnésium.....	5 mg	
Hydroxypropylcellulose.....	50 mg	pour un comprimé

10

Exemple 4C : Suppositoire

UP 454-21.....	100 mg	
Oxycodone.....	30 mg	
Glycéride semi-synthétique (suppocire).1.900 mg		pour un suppositoire

15

Exemple 4D : Solution ophtalmique

20

UP 454-21.....	0,1 %	
Oxycodone	0,06 %	
Huile de ricin (Cremophor EL).....	5 %	
Polysorbate 80.....	1 %	
Eau ppi.....q.s.p. 100	%	

Exemple 4E : Préparation injectable

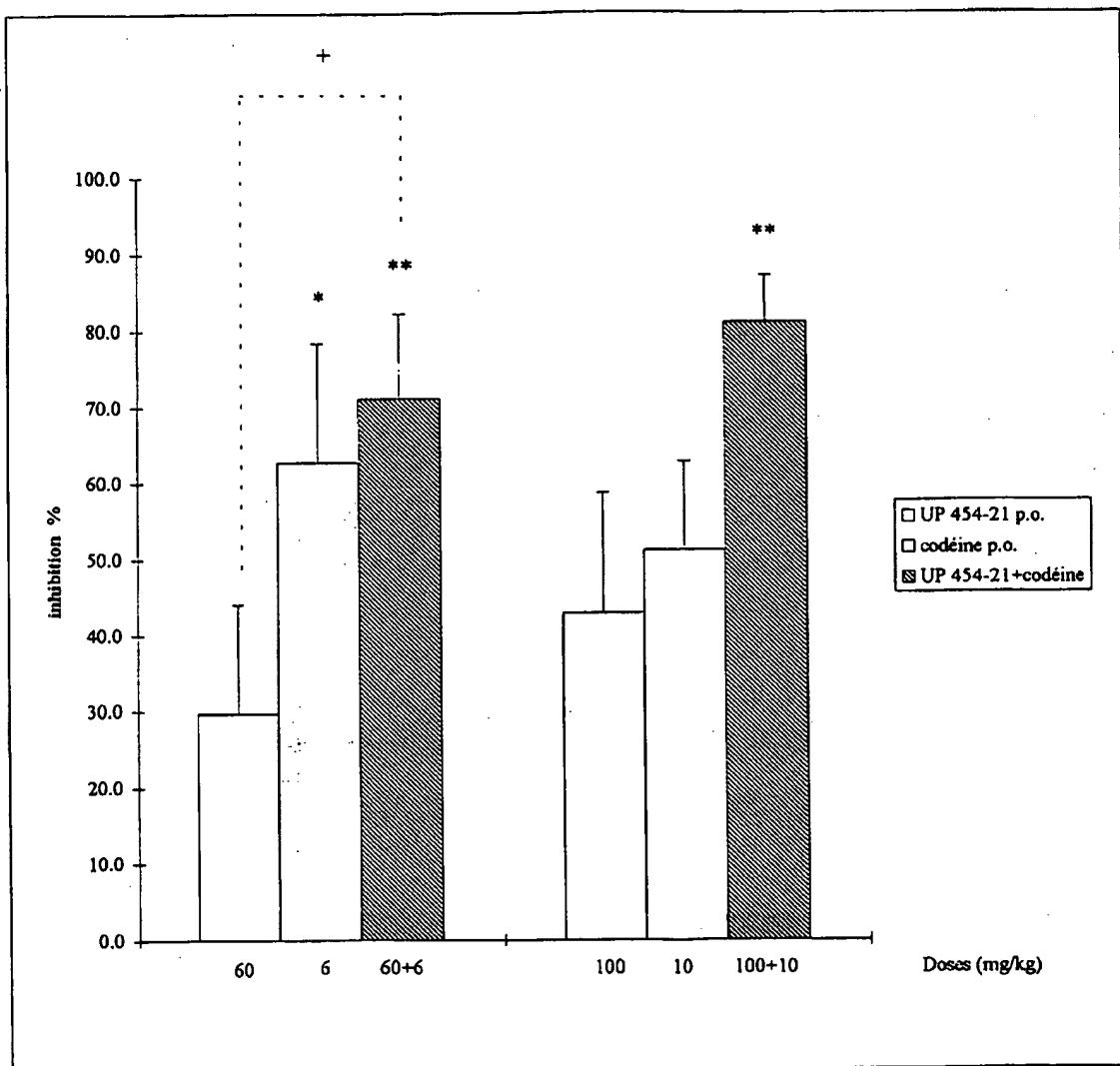
25

UP 454-21.....	0,1 %	
Oxycodone.....	0,06 %	
PEG 400.....	30 %	
Alcool éthylique.....	10 %	
Eau ppi.....q.s.p. 100	%	

REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend à titre de principe actif, une association d'un inhibiteur de la cyclooxygénase-2 et d'un composé choisi parmi l'acétaminophène et les opiacés.
5
2. Composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce que le composé inhibiteur de la cyclooxygénase-2 est la (Z)-3-[1-(4-chlorophényl)-1-(4-méthanesulfonylphényl)méthylène]-dihydrofuran-2-one.
3. Composition pharmaceutique selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que le composé opiacé précité est choisi parmi l'oxycodone, la codéine et le dextropropoxyphène.
10
4. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce qu'elle se présente sous une forme appropriée pour une administration par voie orale, par voie parentérale, par voie rectale, par voie oculaire, par voie transdermique, par voie nasale, par voie auriculaire.
15
5. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le rapport pondéral du composé inhibiteur de la cyclooxygénase-2 au composé choisi parmi l'acétaminophène et les opiacés est choisi pour conduire à la meilleure synergie entre les deux composés associés et est compris de préférence entre environ 0,01 et environ 10 et sera de préférence de 0,1 à 3,5.
20
6. Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme d'une dose unitaire contenant de 50 mg à 200 mg de composé inhibiteur de la cyclooxygénase-2.

**Effet analgésique de l'association
UP 454-21-codéine
dans le test à la phénylbenzoquinone chez la souris**



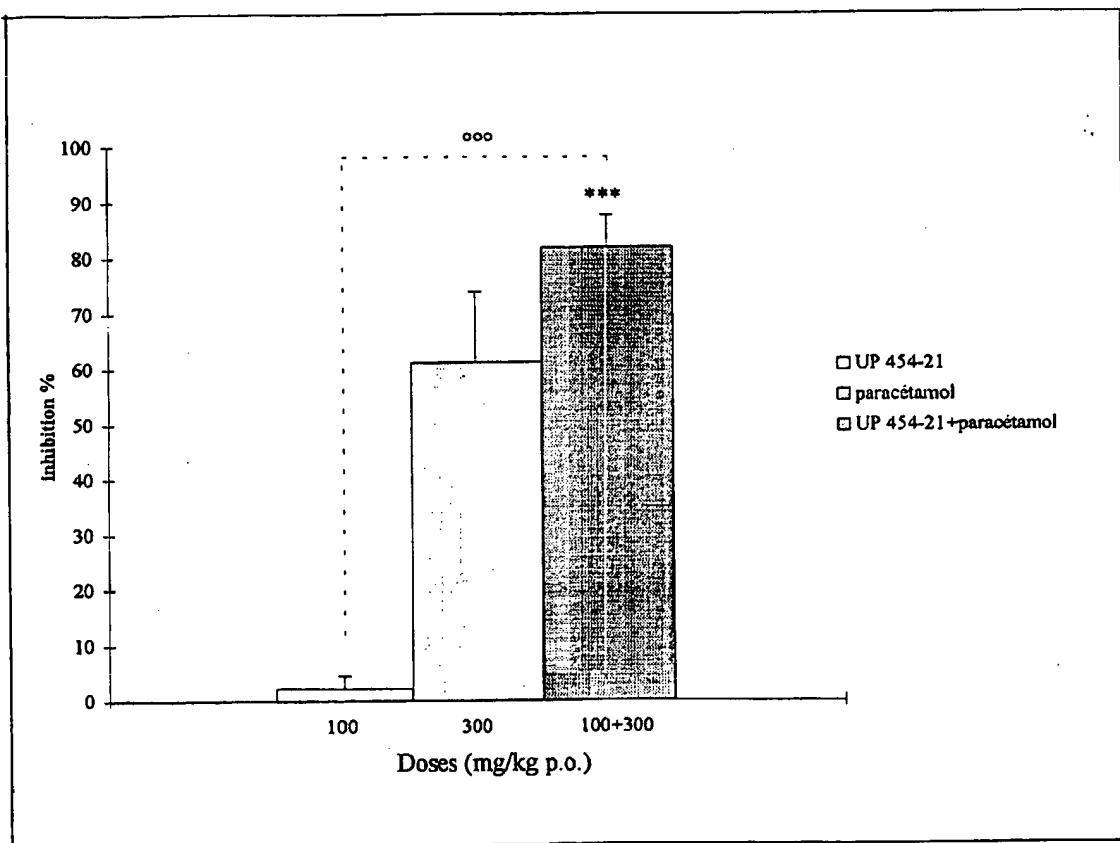
Test de Dunnett : *, ** indiquent une différence significative par rapport au groupe contrôle pour $p < 0.05$, $p < 0.01$.

Test de Student: + indique une différence significative entre l'association et le groupe UP 454-21 pour $p < 0.05$

$n = 6$ par groupe.

FIG.1

2/11
**Effet analgésique de l'association
UP 454-21 - paracétamol
dans le test à la phénylbenzoquinone chez la souris**



Test de Dunnett : *** indique une différence significative par rapport au groupe contrôle pour $p < 0.001$

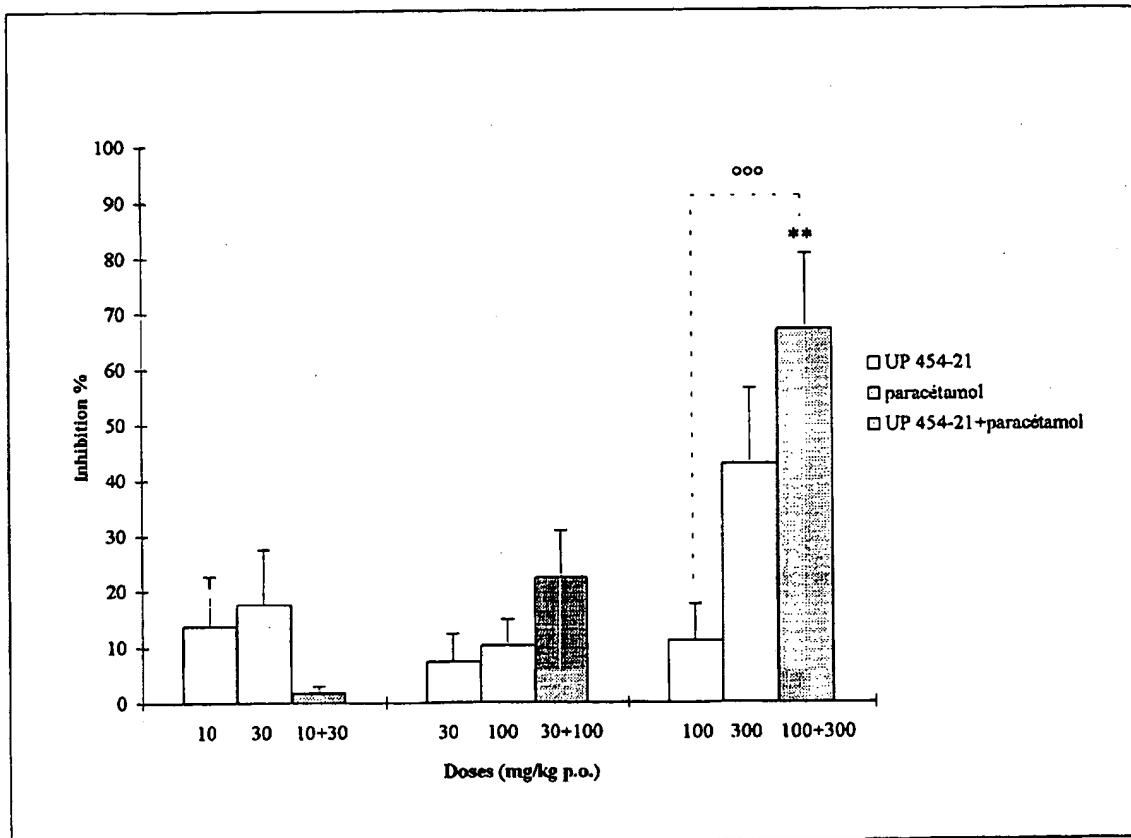
Test de Student: ooo indiquent une différence significative entre l'association et le groupe UP 454-21 pour $p < 0.001$.

n = 6 par groupe.

FIG.2

3/11

**Effet analgésique de l'association
UP 454-21-paracétamol
dans le test de la plaque chauffante (52°C) chez la souris**



Test de Dunnett : ** indique une différence significative par rapport au groupe contrôle pour $p < 0.01$.

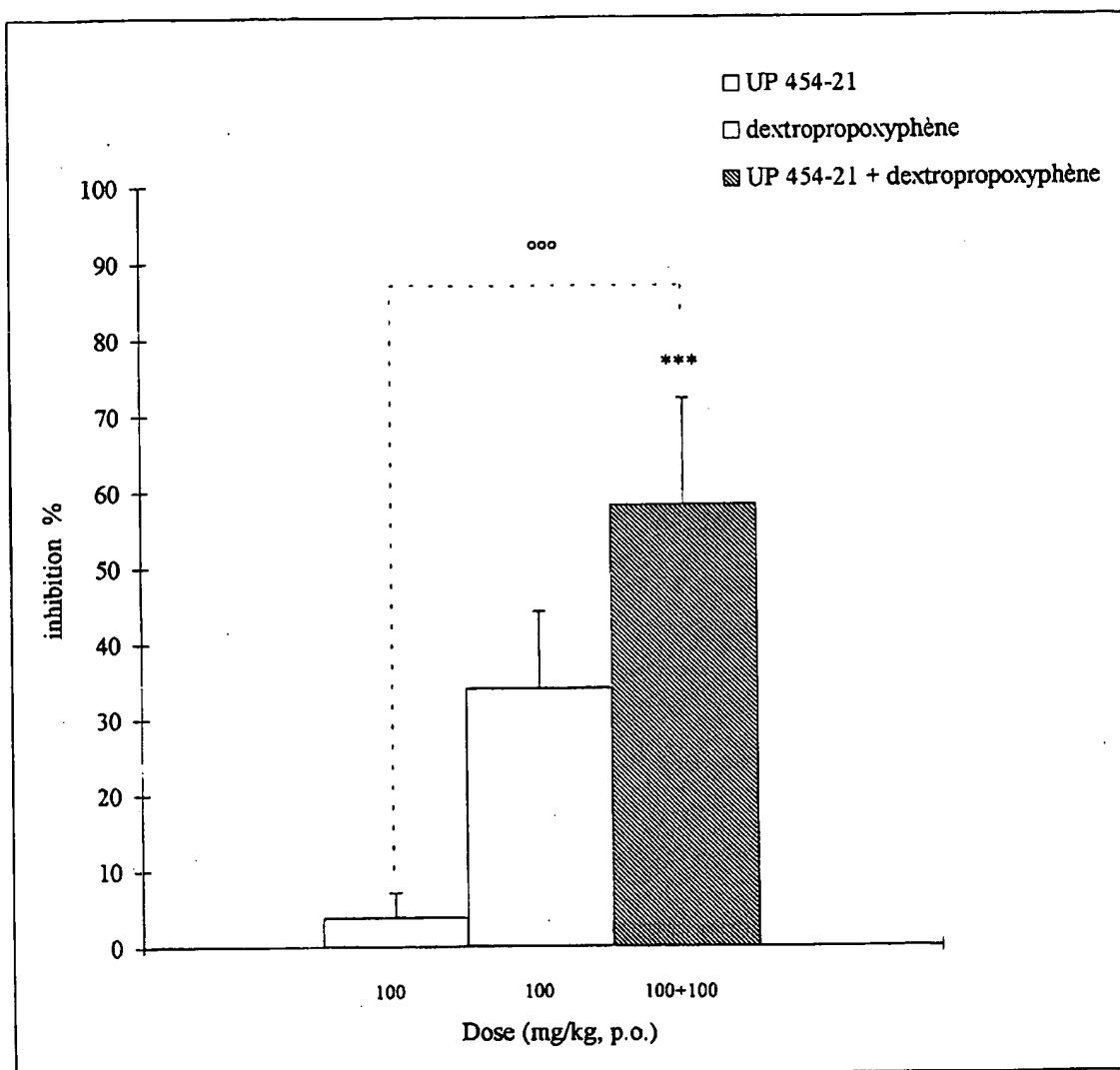
Test de Student: ooo indique une différence significative entre l'association et le groupe UP 454-21 pour $p < 0.001$.

n = 10 par groupe.

FIG.3

4/11

**Effet analgésique de l'association
UP 454-21 - dextropropoxyphène
dans le test de la plaque chauffante (52°C) chez la souris**



Test de Dunnett : *** indique une différence significative par rapport au groupe contrôle pour $p<0.001$

Test de Student:

+ indique une différence significative entre l'association et le groupe dextropropoxyphène pour $p<0.05$.

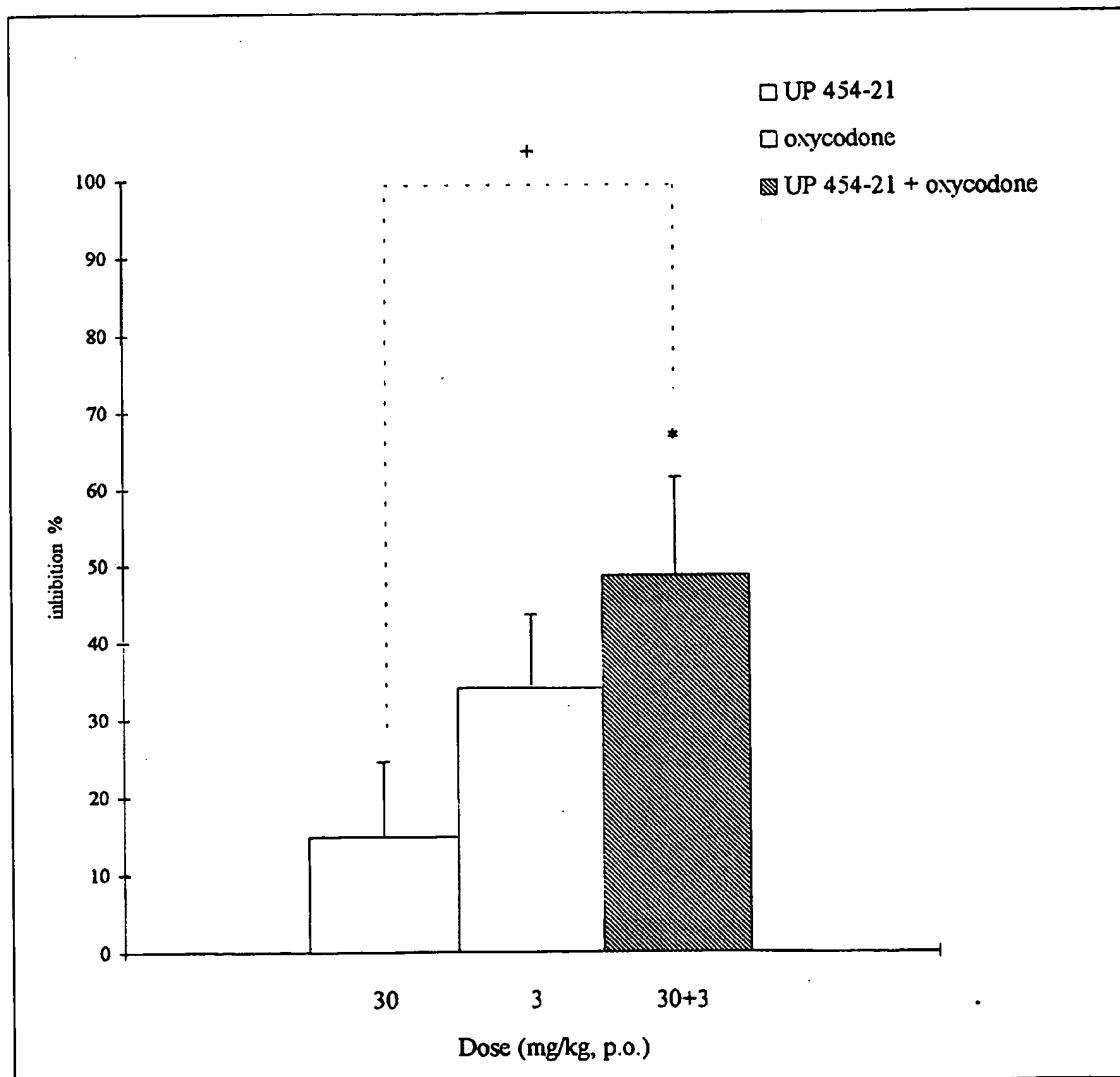
ooo indique une différence significative entre l'association et le groupe UP 454-21 pour $p<0.001$.

n=10 par groupe

FIG.4

5/11

**Effet analgésique de l'association
UP 454-21 - oxycodone
dans le test de la plaque chauffante (52°C) chez la souris**



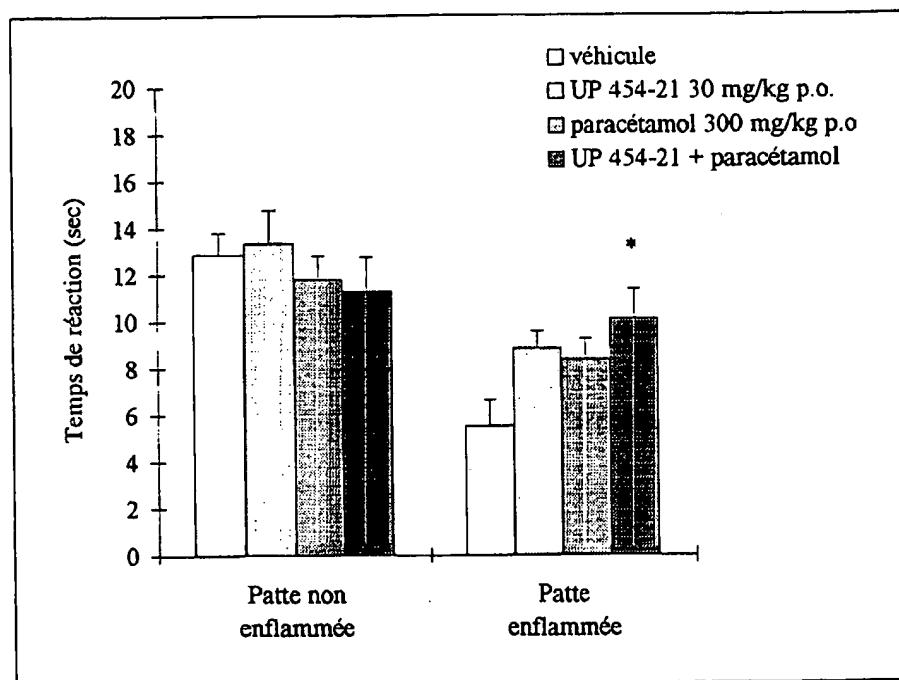
Test de Dunnett : *, ** et *** indiquent une différence significative par rapport au groupe contrôle pour $p<0.05$, $p<0.01$ et $p<0.001$.

Test de Student: + et +++ indiquent une différence significative entre l'association et le groupe 454-21 pour $p<0.05$ et $p<0.001$.
 $n = 10$ par groupe.

FIG.5

6/11

Effet analgésique de l'association
UP 454-21 - paracétamol
dans le test plantaire chez le rat

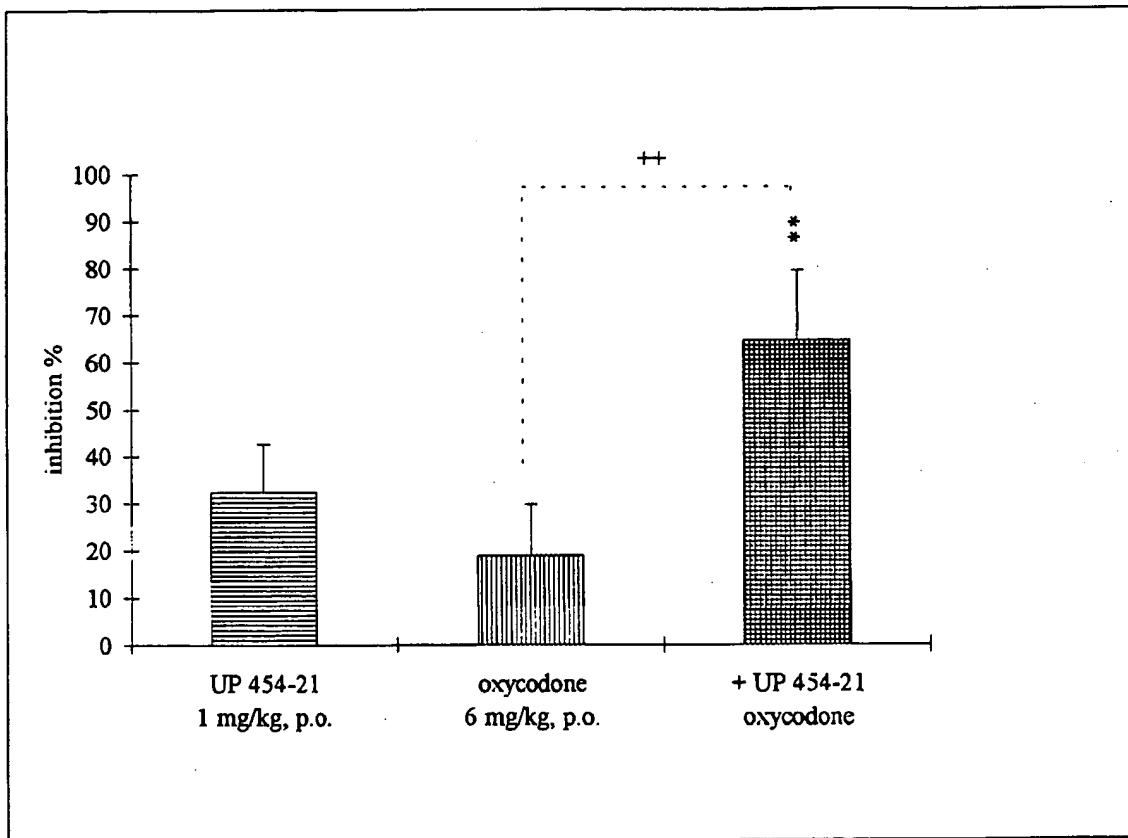


Test de Dunnett : * indique une différence significative par rapport au groupe contrôle pour $p < 0.05$.
 $n = 7$ par groupe.

FIG.6

7/11

**Effet analgésique de l'association
UP 454-21 - oxycodone
dans le test d'arthrite au kaolin chez le rat**

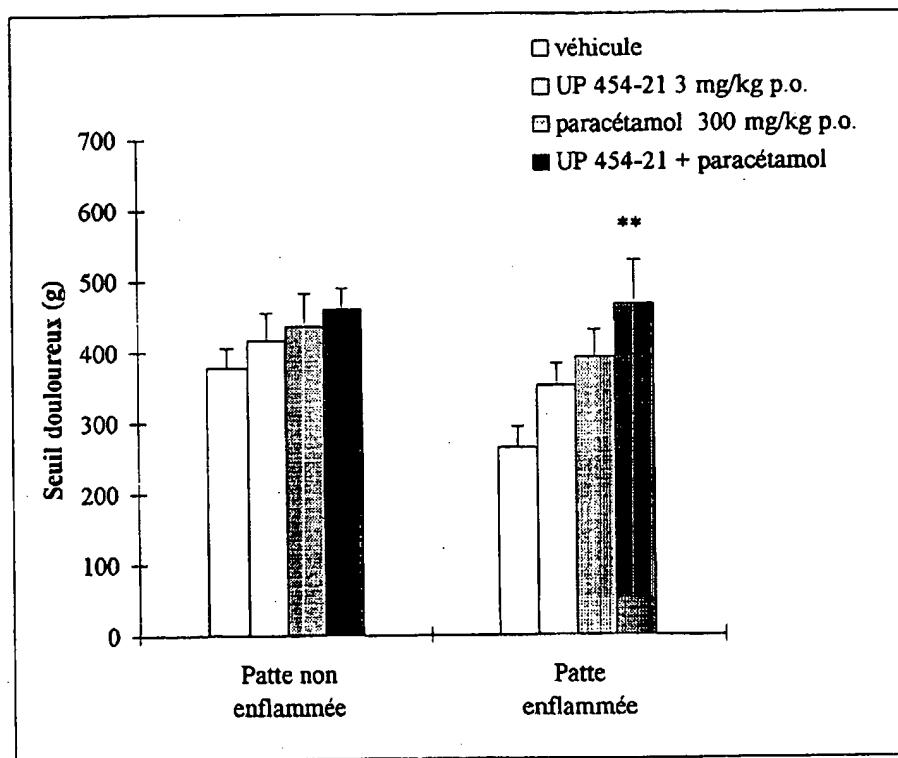


Test de Dunnett : ** indique une différence significative par rapport au groupe contrôle pour $p < 0.01$.
Test de Student: ++ indique une différence significative entre l'association et le groupe oxycodone pour $p < 0.01$.
n = 10 par groupe.

FIG.7

8/11

Effet analgésique de l'association
UP 454-21-paracétamol
dans le test d'hyperalgésie à la carragénine chez le rat

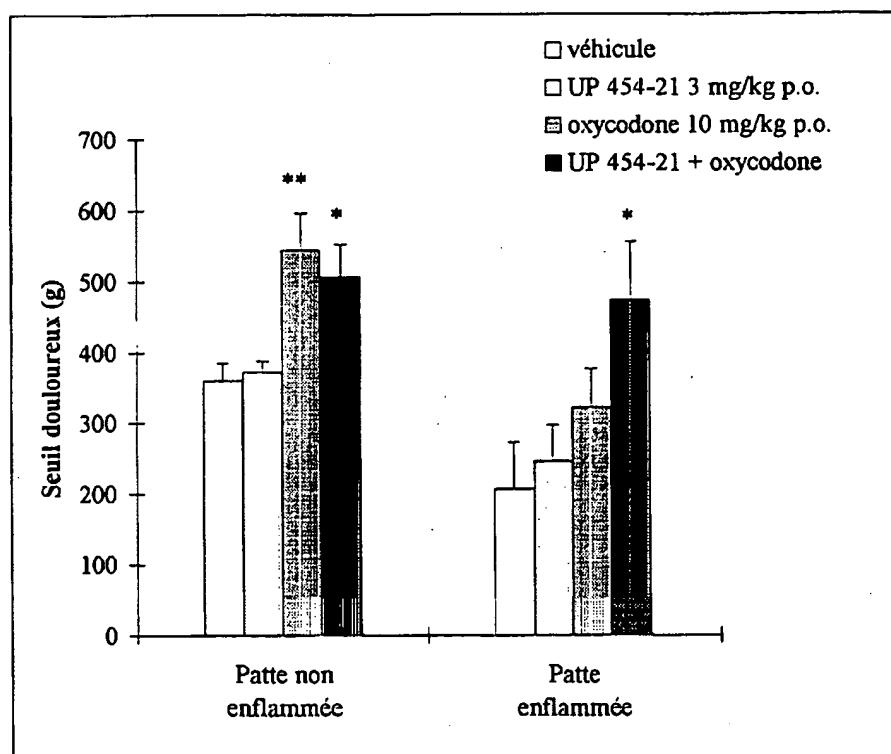


Test de Dunnett : ** indique une différence significative par rapport au groupe contrôle pour $p < 0.01$.
 $n = 10$ par groupe

FIG.8

9/11

**Effet analgésique de l'association
UP 454-21-oxycodone
dans le test de l'hyperalgésie à la carragénine chez le rat**



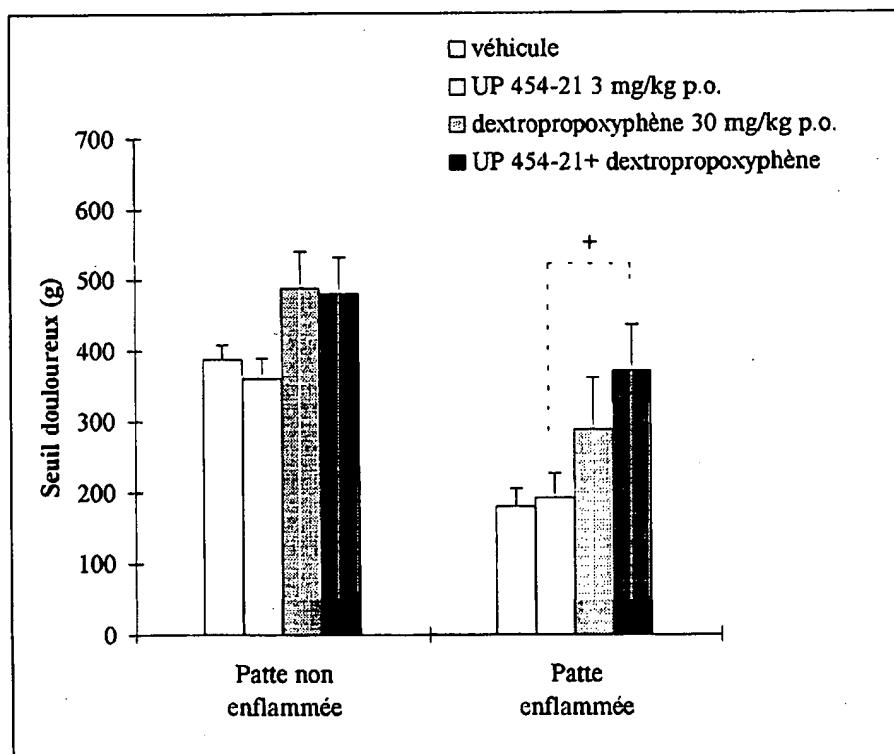
Test de Dunnett : *, ** indiquent une différence significative par rapport au groupe contrôle pour $p < 0.05$,
 $p < 0.01$.

$n = 10$ par groupe.

FIG.9

10/11

**Effet analgésique de l'association
454-21- dextropropoxyphène
dans le test d'hyperalgésie à la carragénine chez le rat**

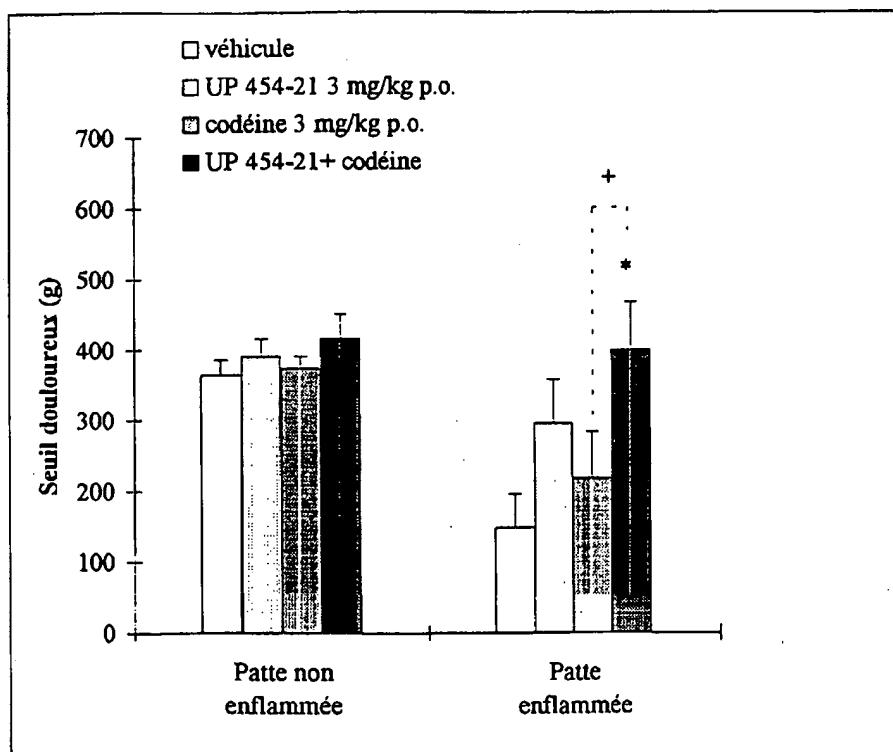


Test de Student: + indique une différence significative entre l'association et le groupe UP 454-21
pour $p<0.05$.
 $n=10$ par groupe.

FIG.10

11/11

**Effet analgésique de l'association
UP 454-21-codéine
dans le test d' hyperalgésie à la carragénine chez le rat**



Test de Dunnett : * indique une différence significative par rapport au groupe contrôle pour $p < 0.05$.

Test de Student: + indique une différence significative entre l'association et le groupe codéine pour $p < 0.05$.

$n = 10$ par groupe.

FIG.11

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant l'ouverture de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 547915
FR 9713426

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	WO 96 19469 A (MERCK FROSST CANADA INC ;BLACK CAMERON (CA); GRIMM ERICH (CA); LEG) 27 juin 1996 * abrégé * * page 22, ligne 33 - page 23, ligne 18 * ---	1,3,4
X	WO 96 36623 A (MERCK FROSST CANADA INC ;BLACK CAMERON (CA); GRIMM ERICH (CA); WAN) 21 novembre 1996 * abrégé * * page 21, ligne 7 - ligne 26 * ---	1,3,4
X	US 5 552 422 A (GAUTHIER JACQUES Y ET AL) 3 septembre 1996 * colonne 9, ligne 25 - colonne 10, ligne 14 *	1,3,4
X	US 5 521 213 A (PRASIT PETPIBOON ET AL) 28 mai 1996 * colonne 5, ligne 56 - colonne 6, ligne 22 *	1,3,4
X	WO 96 31509 A (GLAXO GROUP LTD ;BESWICK PAUL JOHN (GB); CAMPBELL IAN BAXTER (GB);) 10 octobre 1996 * page 5, ligne 13 - page 7, ligne 32 * ---	1,3,4
X	WO 97 14691 A (MERCK FROSST CANADA INC ;BELLEY MICHEL (CA); GAUTHIER JACQUES Y (C) 24 avril 1997 * page 42, ligne 11 - page 43, ligne 7 * -----	1,3,4
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		A61K
1	Date d'achèvement de la recherche 9 juillet 1998	Examinateur Leherte, C
EPO FORM 1503 03/92 (PAC12)	CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire	T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant